

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-178243

(P2000-178243A)

(43)公開日 平成12年6月27日(2000.6.27)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C 0 7 C 257/18		C 0 7 C 257/18	4 C 0 3 1
A 6 1 P 7/02		A 6 1 K 31/00	6 0 7 A 4 C 0 5 5
43/00			6 4 3 D 4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/40		31/40	4 C 0 8 6
31/404			6 0 7 4 C 2 0 4
審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 20 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平10-354310

(22)出願日 平成10年12月14日(1998.12.14)

(71)出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72)発明者 堤 貴春

東京都目野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72)発明者 鷹野 泰伸

東京都目野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(74)代理人 10007/253

弁理士 前田 純博

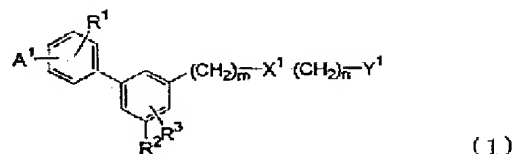
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ビフェニルアミジン誘導体

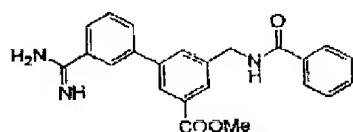
(57)【要約】 (修正有)

【課題】 臨床応用可能なF X a抑制剤となり得る新規化合物を提供することである。

【解決手段】 下記式(1)



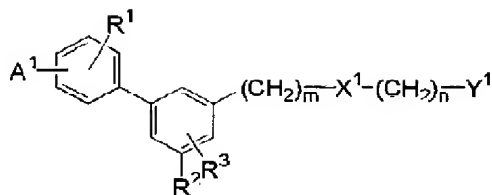
具体的には、例えば



で表されるビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(1)



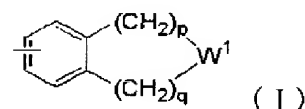
(1)

【式(1)中、
 A^1 はアミジノ基を表し、
 R^1 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、または、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基を表し、
 R^2 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、カルボキシル基、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、カルバモイル基（カルバモイル基を構成する窒素原子は、モノーもしくは、ジ- $C_{1\sim 10}$ アルキル基で置換されていても良く、またはアミノ酸の窒素原子でもよい。）、 $C_{1\sim 10}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルフェニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ- $C_{1\sim 10}$ アルキルアミノ基、モノーもしくはジ- $C_{1\sim 10}$ アルキルアミノスルホニル基、スルホ基、ホスホノ基、ビス（ヒドロキシカルボニル）メチル基、ビス（アルコキシカルボニル）メチル基、又は5-テトラゾリル基を表し、
 R^3 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、カルボキシル基、又は $C_{1\sim 10}$ アルコキシカルボニル基を表し、
 X^1 は、式
 $-NH-CO-NH-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-CO-$ 、 $-N(R^5)-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^5)-$ 、
（式中、
 R^4 は、水素原子、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基を表し、
 R^5 は、水素原子、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、アリール基を表す。）で示される構造を表し、
 Y^1 は、フェニル基、またはナフチル基、または1~2環性芳香族複素環基（これらの芳香環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、アリール基、メチレンジオ

【化1】

キシ基、 $C_{1\sim 10}$ ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルフェニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノ基、1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基、 $C_{1\sim 10}$ アミノアルキル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノアルキル基、スルホ基、ホスホノ基などの置換基を1~3個有していてもよい。）、あるいは、下記式(1)

【化2】



(I)

（式(I)中、

 W^1 は、結合、または式 $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-N(R^6)-$

（式中、

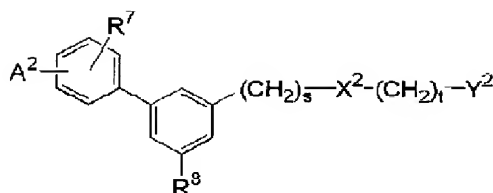
R^6 は、水素原子、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基、またはアリール基を表す。）で示される構造を表し、 p 、 q は、 $4 \geq p+q \geq 2$ （ただし、 W^1 が結合を示す場合は、 $4 \geq p+q \geq 3$ ）を満たす0~3の整数を表す。）で示される基、あるいは下記式

 $-NH-CO-Z$

（式中、 Z は $C_{1\sim 10}$ アルキル基またはアリール基（上記、 Z のアルキル基またはアリール基は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ基、カルボキシル基、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニル基によって置換されていても良い。）を表す。）で示される基を表し、 m は、1~3の整数を表し、 n は、0~3の整数（ただし、 Y^1 が式 $-NH-CO-Z$ で表される場合は n は0ではない。）を表す。）で表されるビスフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式(2)

【化3】



〔式(2)中、

A²はアミノ基を表し、

R⁷は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、C₁~₄アルキル基、または、C₁~₄アルコキシ基を表し、

R⁸は、カルボキシ基、C₁~₄アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、カルバモイル基(カルバモイル基を構成する窒素原子は、モノーもしくはジ-C₁~₄アルキル基で置換されていてもよく、またはアミノ酸の窒素原子でもよい。)を表し、

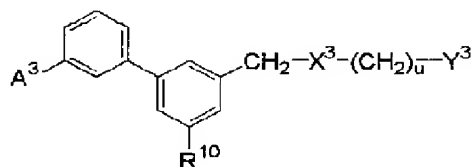
X²は、式

-NH-, -NH-CO-, -NH-SO₂-, -NH-CO-NH-

で示される構造を表し、

Y²は、フェニル基、またはナフチル基、または1~2環性芳香族複素環基(これらの芳香環は、ハロゲン原子、水酸基、C₁~₄アルキル基、C₁~₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、アリール基、メチレンジオキシ基、C₁~₄ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、C₁~₄アルコキシカルボニル基、C₁~₄アルキルスルフェニル基、C₁~₄アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノ基、1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基、C₁~₄アミノアルキル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノアルキル基を1~3個有していてもよい。)、あるいは、下記式(II)

【化4】



〔式(3)中、

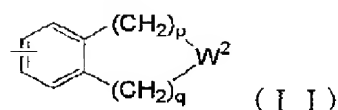
A³はアミノ基を表し、

R¹⁰は、カルボキシ基、C₁~₄アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、カルバモイル基(カルバモイル基を構成する窒素原子は、モノーもしくはジ-C₁~₄アルキル基で置換されていてもよく、またはアミノ酸の窒素原子でもよい。)を表し、

X³は、式

-NH-, -NH-CO-, -NH-SO₂-, -NH-CO-NH-

(2)



(II)

(式(II)中、

W²は、結合、または式

-O-, -N(R⁹)-

(式中、

R⁹は、水素原子、C₁~₁₀アルキル基、C₁~₁₀アルキルカルボニル基、C₁~₁₀アルキルスルホニル基、またはアリール基を表す。)で示される構造を表し、p、qは、4 ≥ p + q ≥ 2(ただし、W¹が結合を示す場合は、4 ≥ p + q ≥ 3)を満たす0~3の整数を表す。)で示される基、あるいは下記式

-NH-CO-Z

(式中、ZはC₁~₁₀アルキル基またはアリール基(上記、Zのアルキル基またはアリール基は、C₁~₄アルキル基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、C₁~₄アルコキシ基、カルボキシ基、C₁~₄アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい。)を表す。)で示される基を表し、sは、1~2の整数を表し、

tは、0~2の整数(ただし、Y²が式：-NH-CO-Zで表される場合はtは0ではない。)を表す。]で表されるビフェニルアミン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式(3)

【化5】

(3)

で示される構造を表し、

Y³は、フェニル基、またはナフチル基、または1~2環性芳香族複素環基(これらの芳香環は、ハロゲン原子、水酸基、C₁~₄アルキル基、C₁~₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、C₁~₄ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、C₁~₄アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノ基、1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基、C₁~₄アミノアルキル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノアルキル基を1~3個有していてもよい。)、あるいは、下記式

—NH—CO—Z

(式中、Zは $C_1\sim_{10}$ アルキル基またはアリール基(上記、Zのアルキル基またはアリール基は、 $C_1\sim_4$ アルキル基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、 $C_1\sim_4$ アルコキシ基、カルボキシル基、 $C_1\sim_4$ アルコキシカルボニル基によって置換されていても良い。)を表す。)で示される基を表し、uは、0～1の整数(ただし、 Y^3 が式—NH—CO—Zで表される場合はuは0ではない。)を表す。]で表されるビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】 上記式(3)の X^3 が、式—NH—CO—, —NH—SO₂—, —NH—CO—NH—

で表される請求項1～3いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】 上記式(3)の X^3 が、式—NH—

で表される請求項1～3いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】 生体内で、請求項1～5いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を生成するそのプロドラッグ体。

【請求項7】 少なくとも請求項1～6いずれか1項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血液凝固抑制剤。

【請求項8】 少なくとも請求項1～6いずれか1項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血栓または塞栓の予防剤。

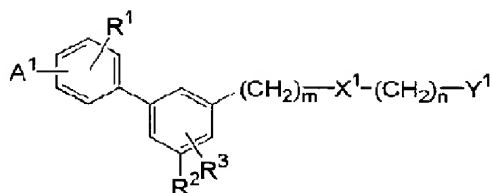
【請求項9】 少なくとも請求項1～6いずれか1項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血栓または塞栓の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は式(1)で示される新規な選択的な活性化血液凝固第X因子(以下FXaと略す)抑制剤に関するものである。

【0002】



(1)

【0010】[式(1)中、A¹はアミノ基を表し、R¹は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、 $C_1\sim_{10}$ アルキル基、または、 $C_1\sim_{10}$ アルコキシ基を表し、R²は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、 $C_1\sim_{10}$ アルコキシ基、カルボキシル基、 $C_1\sim_{10}$ アルコキシカ

【従来の技術】抗凝固療法は、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓性疾患に対して、内科的治療・予防法として重要な役割を担っている。

【0003】特に慢性の血栓症の予防に於いては、長期投与可能な安全かつ適切な経口抗凝固剤が必要である。しかし、現状では、抗凝固能のコントロールが難しいワルファリンカリウムが存在するだけであり、より使いやすい抗凝固剤が求められている。

【0004】抗トロンビン剤は、従来から抗凝固剤として開発が進められているが、例えば、ヒルジンに見られるような副作用として出血傾向をきたす危険性があることが知られていた。血液凝固カスケードでトロンビンの上流に位置するFXaの抑制は、機構的にトロンビンの抑制より効率的であり、かつFXa抑制剤においては、このような副作用が弱く、臨床的に望ましいことが明らかになってきた。

【0005】FXa阻害活性を示すビフェニルアミジン化合物が、第17回メディシナルケミストリーシンポジウム、第6回医薬化学部会年会要旨集、184-185、1997に記載されている。しかし、本発明化合物は、S1ポケットと相互作用するであろうビフェニルアミジン構造とアリール結合サイトと相互作用するであろう環状構造との結合にヘテロ原子を活用している点で構造上、明瞭に異なる新規な化合物である。

【0006】また、環状イミノ誘導体(特開平4-264068号公報)は、ビフェニルアミジン誘導体を開示しているが、本発明は、ベンジル位でヘテロ原子による結合をしている点で明瞭に異なる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、臨床応用可能なFXa抑制剤となり得る新規化合物を提供することである。

【0008】

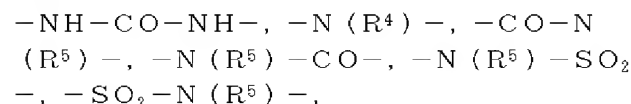
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、下記式(1)

【0009】

【化6】

ルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、カルバモイル基(カルバモイル基を構成する窒素原子は、モノーもしくは、ジ- $C_1\sim_{10}$ アルキル基で置換されていても良く、またはアミノ酸の窒素原子でもよい。)、 $C_1\sim_{10}$ アルキルカルボニル基、 $C_1\sim_{10}$ アルキルスルフェニル基、 $C_1\sim_{10}$ アルキルスル

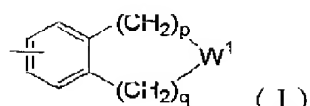
イニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ- $C_{1\sim 10}$ アルキルアミノ基、モノーもしくはジ- $C_{1\sim 10}$ アルキルアミノスルホニル基、スルホ基、ホスホノ基、ビス(ヒドロキシカルボニル)メチル基、ビス(アルコキシカルボニル)メチル基、又は5-テトラゾリル基を表し、 R^3 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、カルボキシ基、又は $C_{1\sim 10}$ アルコキシカルボニル基を表し、 X^1 は、式



(式中、 R^4 は、水素原子、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基を表し、 R^5 は、水素原子、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、アリール基を表す。)を表し、 Y^1 は、フェニル基、またはナフチル基、または1~2環性芳香族複素環基(これらの芳香環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、アリール基、メチレンジオキシ基、 $C_{1\sim 10}$ ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルフェニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノ基、1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基、 $C_{1\sim 10}$ アミノアルキル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノアルキル基、スルホ基、ホスホノ基などの置換基を1~3個有していてもよい。)あるいは、下記式(I)

【0011】

【化7】



【0012】(式(I)中、 W^1 は、結合、または式
 $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-N(R^6)-$

(式中、 R^6 は、水素原子、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基、またはアリール基を表す。)で示される構造を表し、 p 、 q は、 $4 \geq p+q \geq 2$ (ただし、 W^1 が結合を示す場合は、 $4 \geq p+q \geq 3$)を満たす0~3の整数を表す。)で示される基、あるいは下記式
 $-NH-CO-Z$

(式中、 Z は $C_{1\sim 10}$ アルキル基またはアリール基(上記、 Z のアルキル基またはアリール基は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ基、カルボキシ基、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい。)を表す。)で示される基を表し、 m は、1~3の整数を表し、 n は、0~3の整数(ただ

し、 Y^1 が式： $-NH-CO-Z^1$ で表される場合は n は0ではない。)を表す。)で表されるビフェニルアミン誘導体またはその薬学的に許容される塩を見だし、本発明を完成するに至ったものである。

【0013】以下、本発明について詳細に説明する。本明細書中の式(1)、式(2)または式(3)の化合物の置換基に対する上記の定義において、「 $C_{1\sim 4}$ アルキル基」とは、炭素数1~4個を有する直鎖状、分枝状または環状の炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基等を表し、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が好ましい。

【0014】「 $C_{1\sim 10}$ アルキル基」とは、炭素数1~10個を有する直鎖状、分枝状または環状の炭化水素基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基、又は1-メチルノニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基等を表わし、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基が好ましく、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合はメチル基、エチル基、イソプロピル基がとくに好ましい。

【0015】「アリール基」とは、具体的には、フェニル基、ナフチル基、チオフェニル基、ピリジル基などの芳香環基を意味し、好ましくは、フェニル基、ナフチル基である。

【0016】「アラルキル基」とは、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

【0017】「 $C_{1\sim 4}$ アルキルカルボニル基」としては、炭素数1~4個の直鎖又は分枝状または環状のアルキル側鎖を有するを持つカルボニル基を表わし、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ヒパロイル基等を意味し、好ましくは炭素数1~3個のアセチル基、プロピオニル基である。

【0018】「 $C_{1\sim 10}$ アルキルカルボニル基」としては、炭素数1~10個を有する直鎖又は分枝状または環状の炭素鎖を持つカルボニル基を表し、例えばホルミル

基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基等を意味し、好ましくは炭素数1～8個のアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基である。

【0019】「アリールカルボニル基」とは、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、3-トリフルオロメチルベンゾイル基、又は複素環が結合したカルボニル基等を意味し、好ましくは、ベンゾイル基である。

【0020】「アリールオキシカルボニル基」とは、フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基、4-メチルフェノキシカルボニル基、3-クロロフェノキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基、又はインダン-5-イルオキシカルボニル基等を意味し、好ましくはフェノキシカルボニル基、インダン-5-イルオキシカルボニル基である。

【0021】「アラルコキシカルボニル基」とは、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、3-オキシヒドロイソベンゾフラニルオキシカルボニル基等を意味し、好ましくはベンジルオキシカルボニル基、3-オキシヒドロイソベンゾフラニルオキシカルボニル基である。

【0022】「 C_{1-4} アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセトキシ基などの炭素数1～4のアルコキシ基で置換されたカルボニル基を意味し、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であり、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が好ましい。

【0023】「 C_{1-10} アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、又は、アセトキシ基、ピバロイルオキシ基、又は、5-メチル-3-オキソ-2,4-ジオキサレニル基などの炭素数1～10のアルコキシ基で置換されたメトキシカルボニル基等を意味し、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロ

ポキシカルボニル基、アセトキシメチルオキシカルボニル基、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル基、(5-メチル-3-オキソ-2,4-ジオキサレニル)メチルオキシカルボニル基、エトキシカルボニルオキシエチルオキシカルボニル基であり、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が好ましい。

【0024】「 C_{1-4} アルコキシ基」とは、炭素数1～4個を有するアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等であり、中でもメトキシ基、エトキシ基、イソプロピル基が好ましく、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合は、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【0025】「 C_{1-10} アルコキシ基」とは、炭素数1～10個を有するアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、イソヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、イソオクチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等であり、中でも炭素数1～6個のメトキシ基、エトキシ基、シクロヘキシル基が好ましく、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合は、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【0026】「 C_{1-4} アルキルスルフェニル基」とは、炭素数1～4個を有するアルキルスルフェニル基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基等を表し、好ましくはメチルチオ基である。

【0027】「 C_{1-10} アルキルスルフェニル基」とは、炭素数1～10個を有するアルキルスルフェニル基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、ヘプチルチオ基、オクチルチオ基等を表し、好ましくはメチルチオ基である。

【0028】「 C_{1-4} アルキルスルフィニル基」とは、炭素数1～4個を有するアルキルスルフィニル基を意味し、具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基等を表し、好ましくはメチルスルフィニル基である。

【0029】「 C_{1-10} アルキルスルフィニル基」とは、炭素数1～10個を有するアルキルスルフィニル基を意味し、具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、オクチルスルフィニル基等を表し、好ましくはメチルスルフィニル基である。

【0030】「 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル基」とは、炭素数1～4個を有するアルキルスルホニル基を意味し、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基であり、好ましくはメチルスルホニル基である。

【0031】「 $C_{1\sim 10}$ アルキルスルホニル基」とは、炭素数1～10個を有するアルキルスルホニル基を意味し、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、ヘプチルスルホニル基、オクチルスルホニル基、ノニルスルホニル基、デシルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基等を表し、中でも、炭素数1～8個のメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、オクチルスルホニル基が特に好ましい。

【0032】「モノーもしくは、ジアルキルアミノ基」とは、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ヘプチルアミノ基、オクチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等を意味し、好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基であり、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合は、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基がとくに好ましい。

【0033】置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる「モノーもしくは、ジアルキルアミノアルキル基」とは、具体的にはメチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基、エチルアミノエチル基、ジエチルアミノエチル基、メチルアミノプロピル基、ジメチルアミノプロピル基、エチルアミノプロピル基、ジエチルアミノプロピル基、メチルアミノブチル基、ジメチルアミノブチル基等を意味し、好ましくは、ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノエチル基である。

【0034】置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる「 $C_{1\sim 4}$ アミノアルキル基」とは、アミノ基で置換された炭素数1～4のアルキル基を表し、具体的にはアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基などを意味し、好ましくは、アミノメチル基、1-アミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基である。

【0035】「モノーもしくは、ジアルキルアミノスルホニル基」とは、具体的にはメチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ジイソプロピルアミノスルホニル基、ジブチルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、sec-ブチルアミノスルホニル基、tert-ブチルアミノスルホニル基、ペンチルアミノスルホニル基、ヘキシルアミノスルホニル基、ヘプチルアミノスルホニル基、オクチルアミノスルホニル基等を意味し、好ましくはメチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基であり、さらに好ましくはメチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基である。

【0036】「ビス(アルコキシカルボニル)メチル基」とは、具体的にはビス(メトキシカルボニル)メチル基、ビス(エトキシカルボニル)メチル基等を表し、好ましくはビス(メトキシカルボニル)メチル基である。

【0037】「 $C_{1\sim 4}$ ヒドロキシアルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された炭素数1～4のアルキル基を表し、具体的にはヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-アミノエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基などを意味し、好ましくは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基であり、とくに置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる置換基である場合は、ヒドロキシメチル基が好ましい。

【0038】置換基 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 中に含まれる「1～2環性芳香族複素環」とは、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を1～3個有する1～2環性芳香族複素環を意味し、具体的にはフラン環、チオフェン環、ピロール環、ピリジン環、ピラジン環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、インドール環、ベンズイミダゾール環、ベンズトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、ベンズフラン環、ベンズチオフェン環であり、その好適な例としては、チオフェン環、チアゾール環、ピロール環、ピリジン環、インドール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ベンズイミダゾール環、キノリン環が挙げられる。

【0039】本発明化合物(1)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては、塩基との塩を形成する場合もある。このような塩は医薬的に許容できる塩であれば特に限定されないが、具体的には塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸

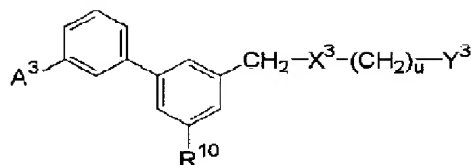
塩、硫酸塩等の鉱酸塩類；メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩；並びに酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類が酸付加塩として含まれ、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム

塩等の無機塩基との塩や、メチルアミン塩、エチルアミン塩、リジン塩、オルニチン塩等の有機塩基との塩が、塩基との塩として挙げられる。

【0040】本発明の化合物の好ましい範囲は、下記式(3)

【0041】

【化8】



(3)

【0042】〔式(3)中、 A^3 はアミノ基を表し、 R^{10} は、カルボキシ基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、カルバモイル基(カルバモイル基を構成する窒素原子は、モノーもしくはジ- $C_{1\sim4}$ アルキル基で置換されていても良く、またはアミノ酸の窒素原子でもよい。)を表し、 X^3 は、式

$-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-NH-CO-NH-$

で示される構造を表し、 Y^3 は、フェニル基、またはナフチル基、または1~2環性芳香族複素環基(これらの芳香環は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1\sim4}$ アルキル基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、 $C_{1\sim4}$ ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノ基、1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基、 $C_{1\sim4}$ アミノアルキル基、モノーもしくはジ-アルキルアミノアルキル基を1~3個有していてもよい。)である、あるいは、下記式

$-NH-CO-Z$

(式中、 Z は $C_{1\sim10}$ アルキル基またはアリール基(上記、 Z のアルキル基またはアリール基は、 $C_{1\sim4}$ アルキル基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ基、カルボキシ基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニル基によって置換されていても良い。)を表す。)で示される基を表し、 u は、0~1の整数(ただし、 Y が式： $-NH-CO-Z$ で表される場合は u は0ではない。)を表す。〕で表さ

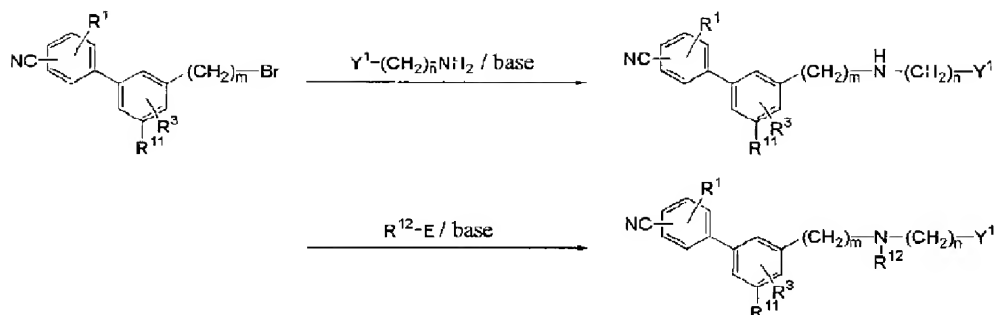
れるビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩である。

【0043】以下に式(1)で表される本発明化合物の代表的な合成法を説明する。本発明においては、原料化合物または反応中間体が、反応に影響しうる水酸基、アミノ基、カルボキシ基などの置換基を有する場合、かかる官能基を適宜保護してエーテル化の反応を行い、しかる後に該保護基を脱離せしめることが望ましい。保護基としては、それぞれの置換基に対して通常用いられる保護基であって、保護、脱保護の工程で他の部分に悪影響を及ぼさない置換基であればとくに制限はなく、たとえば水酸基の保護基としては、トリアルキルシリル基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、アシル基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としては、 $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アシル基などが挙げられ、カルボキシ基の保護基としては、 $C_{1\sim4}$ アルキル基などが挙げられる。脱保護反応はそれぞれの保護基に対して通常行われる方法に従って行うことができる。

【0044】式(1)で表される本発明化合物の前駆体であるニトリル体のうち、 X^1 として式： $-N(R^4)-$ で示される構造を持つ化合物は、たとえば、下記反応式(a-1)または(a-2)で示される反応によって合成できる。

【0045】

【化9】



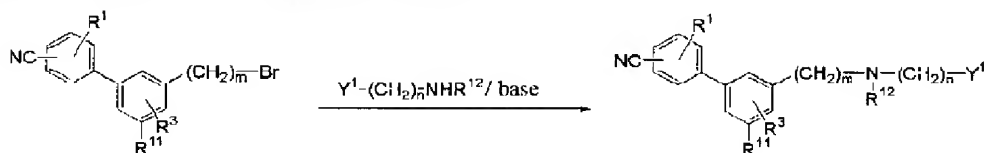
(a-1)

【0046】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(またはその保護体)、 $\text{C}_1\sim_{10}$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味し、 R^{12} は式(1)で定義される置換基 R^4

のうち水素原子、アリール基を除く置換基を意味し、 E は塩素、臭素、ヨウ素、アシロキシ基、スルホニルオキシ基などの脱離基を意味する。]

【0047】

【化10】



(a-2)

【0048】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(またはその保護体)、 $\text{C}_1\sim_{10}$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味し、 R^{12} は式(1)で定義される置換基 R^4 のうちアリール基を意味し、 E は塩素、臭素、ヨウ素、アシロキシ基、スルホニルオキシ基などの脱離基を意味する。]

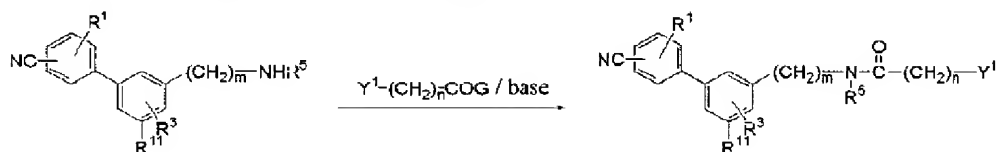
【0049】反応式(a-1)、(a-2)で示されるN-アルキル化反応は周知のアルキル化反応条件を用いて行うことができる。すなわち、原料のビフェニルアルキルブロミドに対し、塩基として作用する炭酸カリウムなどの無機塩や3級アミン類などのアミン類存在下、 $\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ で表されるアミン類を反応させることにより、本発明化合物である2級アミン体が製造でき、2級アミン体に対して $\text{R}^{12}-\text{E}$ で表されるアルキル化剤を反応させるか、原料のビフェニルアルキルブロミドに対し、 $\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^{12}$ で表されるアミン類を反応させることにより、本発明化合物である3級

アミン体を製造することができる。反応は通常、適当な溶媒中、アルキル化剤とアミンを任意の比で混合し、冷却ないし室温ないし加熱下、1~96時間攪拌して行われる。塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩やトリエチルアミン、ピリジンなどの有機3級アミン類を用い、溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、あるいはTHF、ジオキサン、アセトニトリル、DMF、DMSOなどの反応に影響しない溶媒類、もしくはそれらの混合溶媒が用い、アルキル化剤とアミン体の比を1:10~10:1にして行われる。好ましくはアルキル化剤とアミン体の比を1:5~1:1にして、室温ないし加熱下、2~24時間行われる。

【0050】また、式(1)で表される本発明化合物の前駆体であるニトリル体のうち、 X^1 としてアミド結合を有する化合物は、たとえば、下記反応式(b-1)または(b-2)で示される反応によって合成できる。

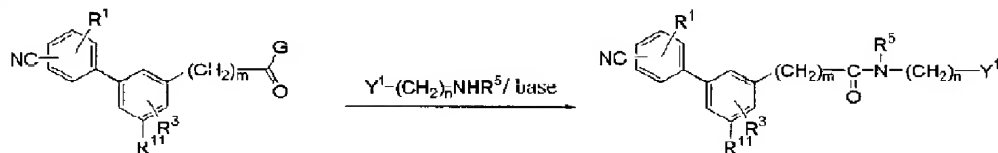
【0051】

【化11】



(b-1)

【0052】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(またはその保護体)、 $C_1\sim 10$ アルコキシ基、メトキシカル



(b-2)

【0054】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(またはその保護体)、 $C_1\sim 10$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味し、 G はハロゲン、アシロキシ基、 p -ニトロフェノキシ基、水酸基などの基を意味する。〕

【0055】上記反応式(b-1)または(b-2)の反応は周知のアミド化反応の条件を用いることにより行うことができる。通常、塩基の存在下、カルボン酸の活性誘導体とアミン化合物を適当な溶媒中混合し、アシル化を行うことによりアミド体を得ることができる。用いるカルボン酸の活性誘導体としては、酸ハライド、混合酸無水物、 p -ニトロフェノールなどの活性エステル類などが用いられ、冷却ないし室温下において30分~24時間行われる。好ましくは塩基としてトリエチルアミンなどの3級アミン類を用い、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、THFやジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類、アセトニトリル、DMFなどの溶

媒またはそれらの混合溶媒中、0~20℃にて1~18時間行われる。

【0053】

【化12】

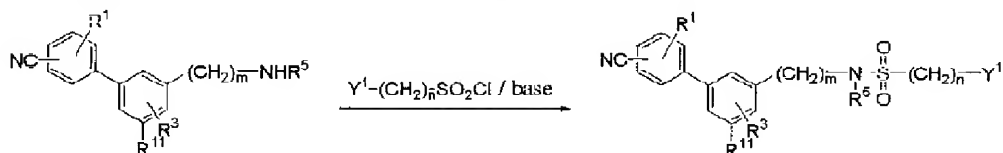
媒またはそれらの混合溶媒中、0~20℃にて1~18時間行われる。

【0056】また、このようなアミド体はカルボジイミド類などの縮合剤存在下、アミン類とカルボン酸の縮合反応によっても得ることができる。この場合、溶媒としてはDMFやクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類が適しており、縮合剤としては、 N 、 N -ジシクロヘキシルカルボジイミドや1-エチル-3-(N 、 N -ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミドやカルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジドやジエチルホスホリルシアニドが好適である。反応は通常、冷却ないし室温下で2~48時間行われる。

【0057】また、式(1)で表される本発明化合物の前駆体であるニトリル体のうち、 X^1 としてスルホンアミド構造を有する化合物は、たとえば、下記反応式(c-1)または(c-2)で示される反応によって合成で

【0058】

【化13】



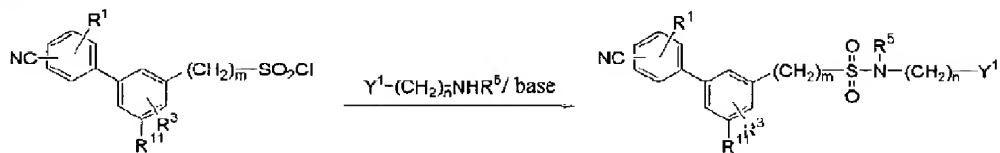
(c-1)

【0059】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(また

はその保護体)、 $C_1\sim 10$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味する。〕

【0060】

【化14】



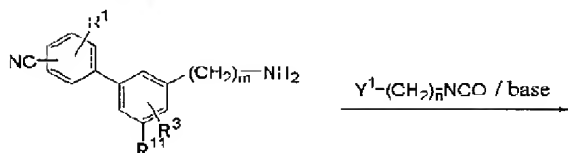
(c-2)

【0061】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(また

はその保護体)、 $C_1\sim 10$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味する。〕

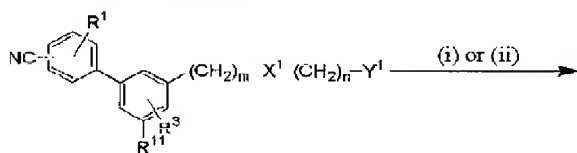
【0062】反応反応式(c-1)または(c-2)で表される反応は塩基の存在下、適当な溶媒中、アミンと

スルホン酸の活性誘導体を反応させて行い、目的のスルホンアミド体を取得できる。スルホン酸の活性誘導体としてはスルホンハライドが好適であり、塩基としてトリエチルアミンなどの3級アミン類を用い、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、THFやジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類、アセトニトリル、DMFなどの溶媒またはそれらの混合溶媒中、0～20℃に



【0065】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(またはその保護体)、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味する。〕

【0066】すなわち、 X^1 としてウレア構造をもつ化合物は、原料のアミンとイソシアナート誘導体とを適当な溶媒中冷却ないし加熱下反応させることにより製造できる。この反応で用いる溶媒はDMF、THF、ジオキ



【0069】〔反応式中、 R^1 、 R^3 、 X^1 、 Y^1 、 m 、 n は式(1)における定義と等しく、 R^{11} は式(1)で定義される置換基 R^2 のうち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基(またはその保護体)、アミノ基(またはその保護体)、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ基、メトキシカルボニル基を意味し、 R^{13} は水素原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1\sim 10}$ アルキル基、アリール基、アラールキル基を意味する。〕に示すようなアミジノ化反応を施すことにより、本発明化合物であるベンズアミジン誘導体へと変換できる。このアミジノ化反応は以下の(i)または(ii)に示すような反応条件により行われる。

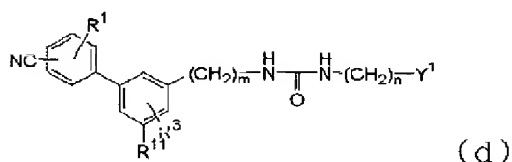
【0070】(i) ハロゲン化水素のアルコール溶液を用いたイミダート化を経るアミジノ化反応：ニトリル体とアルコール類からイミダートを得る反応は、たとえば、アルコキシメチルフェニルベンズニトリル体を塩化水素、臭化水素などのハロゲン化水素を含有する炭素数1～4のアルコール類に溶解して攪拌することにより進行する。反応は通常、-20～30℃にて12～96時間行われる。好ましくは塩化水素のメタノールもしくはエタノール溶液中、-10～+30℃で24～72時間行われる。イミダートとアンモニアの反応は、イミダートをアンモニアを含むメタノール、エタノールなどの炭素数1～4のアルコール類、またはジエチルエーテルな

て1～24時間行われる。

【0063】また、式(1)で表される本発明化合物の前駆体であるニトリル体のうち、 X^1 としてウレア構造を有する化合物は、たとえば、下記反応式(d)で示される反応によって合成できる。

【0064】

【化15】

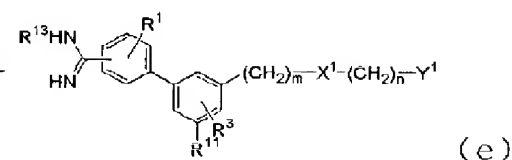


サン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、DMSO、ベンゼン、トルエンなどである。

【0067】以上、上記反応式(a-1)、(a-2)、(b-1)、(b-2)、(c-1)、(c-2)、(d)で示される反応によって製造される、本発明化合物の前駆体であるニトリル体は、下記反応式(e)

【0068】

【化16】



どの脂肪族エーテル類、またはジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、もしくはそれらの混合溶媒中で攪拌することにより進行し、本発明化合物であるベンズアミジン誘導体(1)が生成する。反応は通常、-10～+50℃の温度で1～48時間行われる。好ましくはメタノールまたはエタノール中、0～30℃にて2～12時間行われる。

【0071】(ii) ハロゲン化水素を直接吹き込みながら調整したイミダートを経るアミジノ化反応：ニトリル体とアルコールの反応は、たとえば、ニトリル体、ジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類、もしくはクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、もしくはベンゼンなどの非プロトン性溶媒に溶解し、当量もしくは過剰の炭素数1～4のアルコール類を加えて攪拌しながら、-30～0℃にて塩化水素や臭化水素のハロゲン化水素を30分～6時間吹き込み、その後吹き込みを止め、0～50℃にて3～96時間攪拌することにより進行する。好ましくは、当量もしくは過剰のメタノールもしくはエタノールを含むハロゲン化炭化水素類中攪拌しながら、-10～0℃にて、1～3時間塩化水素を吹き込み、その後吹き込みを止め、10～40℃にて8～24時間攪拌する。このようにして得られたイミダートは、アンモニアを含むメタノール、エタノールなどの炭

素数1～4のアルコール溶媒、またはジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル溶媒、またはクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中で撹拌することにより、本発明化合物であるベンズアミジン誘導体(1)に変換できる。反応は通常、 $-20 \sim +50^{\circ}\text{C}$ の温度で1～48時間行われる。好ましくは飽和アンモニアエタノール中、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ にて2～12時間行われる。

【0072】また、式(1)で示される化合物のうち、 R^2 としてカルボキシル基を有する化合物については、上記反応式(e)によって製造されるベンズアミジン化合物のうち、 R^9 としてメトキシカルボニル基をもつ化合物のエステル加水分解によって製造される。この加水分解反応は、必要に応じ、塩基性条件下、酸性条件下、あるいは中性条件下に行うことができる。塩基性条件下の反応では、用いる塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられ、酸性条件下では塩酸、硫酸、三塩化ホウ素などのルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中性条件下ではヨウ化リチウム、臭化リチウムなどのハロゲンイオン、チオールまたはセレンールのアルカリ金属塩、ヨードトリメチルシラン、またはエステラーゼなどの酵素が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、水、アルコール、アセトン、ジオキサン、THF、DMF、DMSOなどの極性溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応は通常、室温または加温下で2～96時間行う。反応温度や反応時間などの好適な条件は用いる反応条件によって異なり、常法により適宜選択して行う。

【0073】このようにして得られた、置換基 R^2 としてカルボキシル基を有する化合物については、以下の(iii)、(iv)、(v)に示す方法によって、カルボキシル基を他のエステル体に変換することができる。

【0074】(iii)カルボキシル基のアルコキシカルボニル基への変換：式(4)で表わされる化合物のうち、置換基 R^2 としてカルボキシル基を有する化合物と、当量もしくは過剰のアルキル化剤(たとえば、アセトキシ塩化メチル、ヒバロイロキシ塩化メチルなどのアシロキシ塩化メチル類、または塩化アリル類、または塩化ベンジル類)を、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類またはTHFなどの脂肪族エーテル類またはDMFなどの非プロトン性極性溶媒もしくはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン類存在下、 $-10 \sim +80^{\circ}\text{C}$ において、1～48時間反応させることにより、カルボキシル基をアルコキシカルボニル基へ変換することができる。好ましくは、当量～小過剰のアルキル化剤を用い、ジイソプロピルエチルアミン存在下、 $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ にて2～24時間行われる。

【0075】(iv)カルボキシル基のアラルコキシカルボニル基への変換：式(4)で表わされる化合物のうち、置換基 R^2 としてカルボキシル基を有する化合物と、当量もしくは過剰のベンジルアルコールなどのアルコール類を、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類を溶媒として、塩化水素、硫酸、スルホン酸などの酸触媒存在下反応させると、カルボキシル基をアラルコキシカルボニル基へ変換することができる。反応は通常、室温または加熱下で1～72時間行われる。好ましくは、当量～小過剰のアルコール類を用い、ジイソプロピルエチルアミン存在下、 $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ にて2～24時間行われる。

【0076】(v)カルボキシル基のアリールオキシカルボニル基への変換：式(4)で表わされる化合物のうち、置換基 R^2 としてカルボキシル基を有する化合物と、当量もしくは過剰のフェノールなどの水酸基を有する芳香族化合物を、ジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類を溶媒として、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合剤存在下反応させると、カルボキシル基をアリールオキシカルボニル基へ変換することができる。反応は通常、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ にて1～48時間行われる。好ましくは、室温にて3～24時間行われる。

【0077】また、 R^2 としてカルボキシル基を有する化合物は、周知の手法、たとえばカルボキシル基をオキサリルクロリドなどによって酸ハライドとし、アンモニア水を反応させることで、カルバモイル基に変換することもできる。同様に酸ハライドとN-メチル-N-メトキシアミンと反応させることにより、N-メチル-N-メトキシカルバモイル基に変換でき、これはさらに種々のアルキルマグネシウム反応剤と反応して、アルキルカルボニル基へと変換できる。

【0078】なお、式(1)で示される化合物はその他公知のエーテル化、アミジノ化、加水分解、アルキルイミドイル化、アミド化、エステル化など、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することができる。

【0079】以上のようにして製造されるアルコキシメチルフェニルベンズアミジン誘導体Iは周知の方法、たとえば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬学的に許容される塩は、通常の造塩反応を施すことにより製造できる。

【0080】本発明のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩は、FXa活性を抑制する効果があり、FXa抑制剤として、心筋梗塞、脳血栓症、抹消動脈血栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓性疾患に対して臨床応用可能な予防剤および/または治療剤として使用することが可能である。

【0081】また、本発明のビフェニルアミジン誘導体は、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物と

し、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

【0082】該医薬組成物の剤型としては、以下のようものが挙げられる。例えば、経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。

【0083】ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

【0084】非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、ビフェニルアミジン誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤に溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

【0085】経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、ビフェニルアミジン誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤はビフェニルアミジン誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。

【0086】直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることができる。

【0087】経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、更に、界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば、水易溶性のポリアクリル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えば、セルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性のものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

【0088】点眼内投与の場合には、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることが

できる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができ、また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。

【0089】点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。

【0090】また、鼻、口等から吸入する場合においては、ビフェニルアミジン誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または懸濁液として、例えば、吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状としたビフェニルアミジン誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

【0091】これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的に許容される担体を添加することができる。

【0092】また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

【0093】本発明のビフェニルアミジン誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg/日/人程度であり、好ましくは10～300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3～30mg/日/人である。

【0094】また、本発明のビフェニルアミジン誘導体を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

【0095】

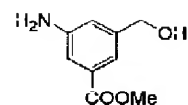
【実施例】本発明を以下に製造例、実施例及び試験例によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲がこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。

【0096】〔製造例1〕

3-アミノ-5-ヒドロキシメチル安息香酸メチルエステル

【0097】

【化17】



【0098】3-ニトロ-5-メトキシカルボニル安息香酸85gを窒素気流下でTHF200mlに溶かし、氷冷撹拌しながらボランジメチルスルフィド錯体43.4mlを加えた。18時間撹拌した後、200mlの水を加え炭酸カリウム96gを加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、得られた固体を酢酸エチル800mlに溶かし、10%Pd/C750mgを加え、水素気流下で撹拌した。反応終了後、汙過を行った後に汙液を濃縮し、表題の化合物64gを得た。

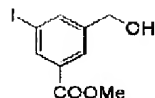
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

【0099】[製造例2]

5-ヒドロキシメチル-3-ヨード安息香酸メチルエステル

【0100】

【化18】



【0101】製造例1で得た化合物34.3gをTHF200mlに溶かし、氷冷撹拌しながらヨウ化水素酸75gを加えた。撹拌しながら亜硝酸ナトリウム13.73gの100ml水溶液を加えた。0℃で40分間撹拌した後、ヨウ化カリウム34.6gの150ml水溶液を加えた。40℃で2時間撹拌した後、300mlの水を加えて濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物23.1g (42%)を得た。

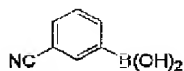
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): δ 1.81 (t, 1H, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.92 (s, 3H), 4.72 (d, 1H, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).

【0102】[製造例3]

ジヒドロキシ-(3-シアノフェニル)ボラン

【0103】

【化19】



【0104】3-ブロモベンゾニトリル20gを乾燥THF100mlに溶かし、窒素雰囲気下で、トリイソプロポキシボラン37.6mlを加えた。この溶液を-78℃に冷却し、撹拌しながら、1.6Mn-ブチルリチウムヘキサン溶液98.3mlを約30分間で滴下した。室温で30分撹拌した後、0℃に冷却し、4M硫酸を220ml加えた。この溶液を一晩、加熱還流したの

ちに再び0℃に冷却し、5M水酸化ナトリウム水溶液340mlを加え、ジエチルエーテル200mlで抽出した。水層を分け、6M塩酸をpH2になるまで加えた。酢酸エチル300mlで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をDMF-水から再結晶し、表題の化合物11.6g (72%)を針状の淡黄色結晶として得た。

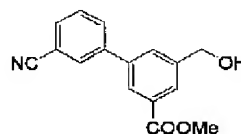
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.6~8.3 (m, 4H), 8.5 (brs, 2H).

【0105】[製造例4]

3-(3-シアノフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチルエステル

【0106】

【化20】



【0107】製造例2で得た化合物3.08gを、窒素気流下、乾燥DMF50mlに溶解し、この溶液に製造例3で得た化合物2.32g、炭酸カリウム2.18gおよびテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム456mgを加え、90℃で一晩、加熱撹拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を2.05g (73%)、無色結晶として得た。

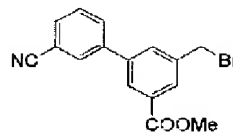
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): δ 2.1 (brs, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (d, 2H, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.5~8.2 (m, 7H).

【0108】[製造例5]

3-(3-シアノフェニル)-5-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステル

【0109】

【化21】



【0110】製造例4で得られた化合物1.0gにジエチルエーテル20mlを加えて懸濁液とした後に三臭化リン0.5mlをゆっくり滴下した。反応液は室温下19時間撹拌した後に、抽出を行った。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去すると、表題の化合物が淡黄色の固体として得られた(1.2g, 98%)。

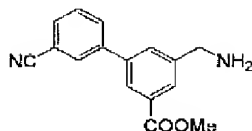
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3): δ 3.97 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.5~7.9 (m, 5H), 8.1~8.2 (m, 2H).

【0111】〔製造例6〕

3-(3-シアノフェニル)-5-(アミノメチル)安息香酸メチルエステル

【0112】

【化22】



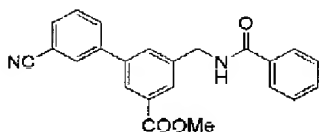
【0113】製造例5で得られた3-(3-シアノフェニル)-5-(プロモメチル)安息香酸メチルエステル1.1gをDMF33mLに溶かし、アジ化ナトリウム325mgをゆっくり加えた。反応液を室温下2時間攪拌した後、水80mL、酢酸エチル120mLを加えて有機物を抽出し、水層を酢酸エチル100mLにて2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム水溶液にて乾燥後、減圧下溶媒を留去して、淡黄色油状の3-(3-シアノフェニル)-5-(アジドメチル)安息香酸メチルエステルを粗生成物として得た。こうして得た3-(3-シアノフェニル)-5-(アジドメチル)安息香酸メチルエステルをフラスコに入れ、エタノール66mLに溶解させ、パラジウム-炭酸バリウム1.1gを加えた後、フラスコ内を水素で置換した。このまま室温にて6時間攪拌し、触媒をセライトろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の目的物794mgを得た(2段階の収率90%)。GC-MS(M-H)=265

【0114】〔製造例7〕

3-(3-シアノフェニル)-5-ベンゾイルアミノメチル安息香酸メチルエステル

【0115】

【化23】



【0116】製造例6で得た化合物100mgをクロロホルム0.7mLに溶解した。この溶液に安息香クロリドの0.3Mクロロホルム溶液1.5mLを加え、攪拌しながらトリエチルアミンの0.3Mクロロホルム溶液を加えて、室温にて2.5時間攪拌した。反応液にアミノメチルレジン(1.04mmol/g)200mgを入れ、室温にて12時間攪拌し、ガラスフィルターにて反応液をろ過し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1mLを加え、分液し、抽出液を濃縮して目的物を得た。115mg、収率84%。

MS=371.0(M+H)

この手法により、表1、表2に示す製造例1、2、3、4、5、15、16、17、18の前駆体であるニトリ

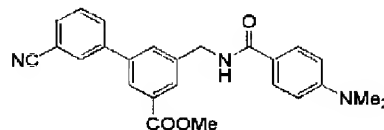
ル体を得た。

【0117】〔製造例8〕

3-(3-シアノフェニル)-5-(4-N,N-ジメチルアミノフェニルカルボニル)アミノメチル安息香酸メチルエステル

【0118】

【化24】



【0119】製造例6で得た化合物27mgをクロロホルム2.0mLに溶解した。4-N,N-ジメチルアミノ安息香酸21mgを加え、さらにHOBt27mg、EDCI塩酸塩48mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液をバリアン社製固相抽出用陽イオン交換樹脂カラムSCXならび固相抽出用陰イオン交換樹脂カラムSAXに供し、不純物を除き、SCXに吸着された目的物を2規定アンモニアメタノール溶液で抽出した。抽出液を濃縮し、定量的に表題の化合物50mgを得た。

MS(M+H)=414.0

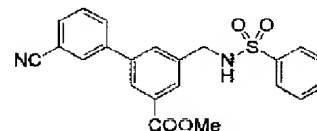
この手法により、製造例6、7、8、9、10、11、12、13、14、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32の前駆体であるニトリル体を得た。

【0120】〔製造例9〕

3-(3-シアノフェニル)-5-ベンゼンスルホンアミノメチル安息香酸メチルエステル

【0121】

【化25】



【0122】製造例6で得た化合物27mgをクロロホルム0.5mLに溶解した。この溶液にベンゼンスルホン酸クロリドの0.2Mクロロホルム溶液0.6mLを加え、攪拌しながらトリエチルアミンの0.2Mクロロホルム溶液0.6mLを加えて、室温にて12時間攪拌した。反応液にアミノメチルレジン(1.04mmol/g)200mgを入れ、室温にて12時間攪拌し、ガラスフィルターにて反応液をろ過し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1mLを加え、分液し、抽出液を濃縮して定量的に目的物を得た。42mg。

MS=371.0(M+H)

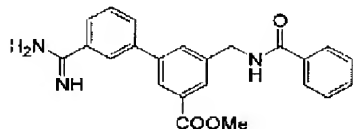
この手法により、表2に示す実施例33、34、35の前駆体であるニトリル体を得た。また、スルホン酸クロリド誘導体の代わりにイソシアナート誘導体を原料に用いて同様の操作を行うことにより、表5に示す製造例36、37、38の前駆体であるニトリル体を得た。

【0123】〔実施例1〕

3-(3-アミジノフェニル)-5-ベンゾイルアミノ
メチル安息香酸メチル

【0124】

【化26】



【0125】製造例7の化合物38mgをジクロロメタン60mlに溶解し、メタノール3.0mlを加えた。氷冷撹拌しながら塩化水素ガスを30分間吹き込んだ。0℃で30分間、室温で20時間撹拌した後、濃縮乾固した。飽和アンモニアエタノール溶液30mlを加え、室温で5時間撹拌した後に濃縮した。得られた粗生成物をHPLC(ODS、溶出溶媒：水-メタノール)を用いて分取精製を行い、表題の目的物24mgを得た。60%。

MS=388.2(M+H)

同様の手法により、表1、表2、表3、表4、表5に示す製造例2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、2

7、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38の化合物を合成した。

【0126】〔実施例2〕

活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害作用の測定

検体を水あるいは適当な濃度の有機溶媒(DMSOあるいはエタノールあるいはメタノール)を加えた水に溶解して検体とした。水で段階希釈した検体70μlに100mMトリス緩衝液(pH8.4)90μl、50mU/mlヒトFXa50mMトリス緩衝液(pH8.4)溶液20μl、2mM基質(第一化学S-2765)を添加し、30分間インキュベートした後50%酢酸50μlを加えて吸光度(A405)を測定した。FXaの代わりにトリス緩衝液を加えたものをブランクとし、検体の代わりに水を加えたものをコントロールとした。50%阻害活性(IC₅₀)を求め、FXa阻害作用の指標とした。その結果、製造例4、5、7、8、17、18、19の化合物にIC₅₀=0.1~1μM、製造例1、6、15、16、21、22、29の化合物にIC₅₀=1~10μMの阻害活性を認め、本発明によるビフェニルアミジン化合物がXa阻害剤であることが明らかとなった。

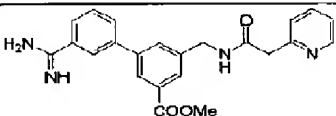
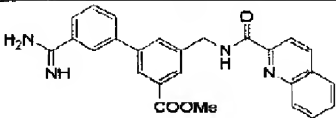
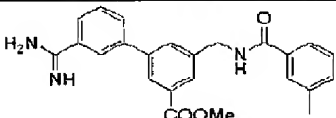
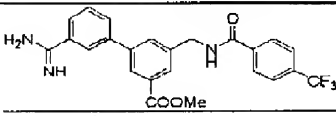
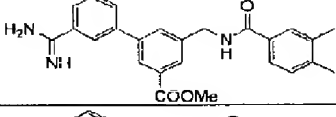
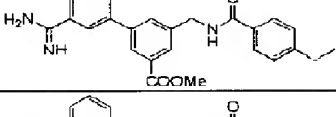
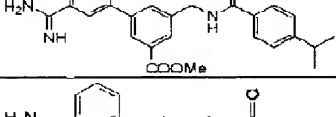
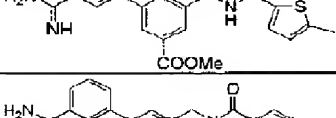
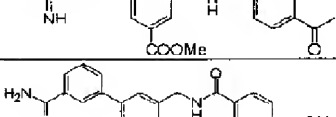
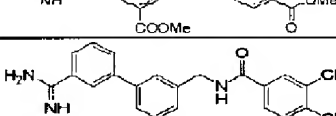
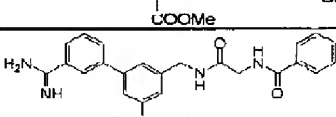
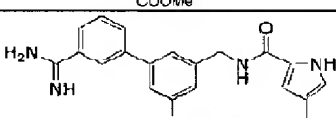
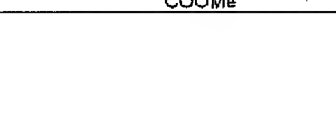
【0127】

【表1】

製造例	構造	MSデータ
1		388.2 [M+H]
2		389.0 [M+H]
3		402.0 [M+H]
4		402.4 [M+H]
5		418.2 [M+H]
6		403.2 [M+H]
7		417.2 [M+H]
8		431.2 [M+H]
9		404.2 [M+H]
10		404.2 [M+H]
11		403.2 [M+H]
12		403.2 [M+H]

【0128】

【表2】

13		403.2 [M+H]
14		439.2 [M+H]
15		402.2 [M+H]
16		456.2 [M+H]
17		416.2 [M+H]
18		416.2 [M+H]
19		430.2 [M+H]
20		408.2 [M+H]
21		430.2 [M+H]
22		446.2 [M+H]
23		456.0 [M+H]
24		445.0 [M+H]
25		391.2 [M+H]

【0129】

【表3】

26		429.4 [M+H]
27		427.2 [M+H]
28		403.4 [M+H]
29		431.2 [M+H]
30		403.4 [M+H]
31		431.4 [M+H]
32		423.2 [M+H]

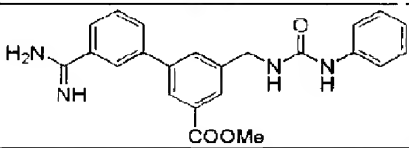
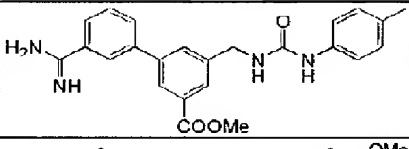
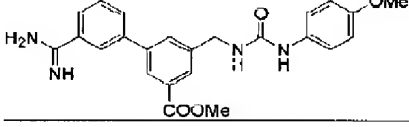
【0130】

【表4】

製造例	構造	MSデータ
33		241.0 [M+H]
34		438.0 [M+H]
35		453.2 [M+H]

【0131】

【表5】

製造例	構造	MSデータ
36		403.0 [M+H]
37		417.0 [M+H]
38		433.0 [M+H]

【0132】

【発明の効果】本発明のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩は、FXa活性を抑制する効果があり、FXa抑制剤として、心筋梗塞、脳血栓

症、末梢動脈血栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓性疾患に対して臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能であることが明らかとなった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A61K 31/44		A61K 31/44	4H006
	31/47	31/47	
	31/55	31/55	
C07C 275/42		C07C 275/42	
	311/19	311/19	
C07D 207/34		C07D 207/34	
	209/08	209/08	
	213/56	213/56	
	213/81	213/81	
	215/48	215/48	
	257/04	257/04	
(72)発明者 杉浦 聡	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内	Fターム(参考) 4C031 MA01	
(72)発明者 中田 知久	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内	4C055 AA01 BA01 BA02 BA34 BA52 BB04 BB10 BB11 CA01 CA02 CA34 CA58 CB04 CB10 CB11 DA01 DA34 DB04 DB10 DB11	
(72)発明者 原 崇行	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内	4C069 AC07 BA01 BB52	
(72)発明者 中井 康晴	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内	4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC05 BC14 BC17 BC29 BC39 BC61 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA14 ZA36 ZA54 ZC41	
(72)発明者 宝田 玲子	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内	4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 EB01 FB01 GB22	
		4H006 AA01 AA03 AB24 AC30 AC52 AC53 AC59 AC61 BT32 BV72	